

## **ОТЗЫВ**

**Официального оппонента доктора медицинских наук, Г.В. Неклюдовой**

**на диссертацию Овсянниковой Ольги Борисовны**

**«Клинико-инструментальная характеристика**

**интерстициального поражения лёгких**

**при системной склеродермии»,**

**представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**по специальности 14.01.22 - ревматология.**

### **Актуальность исследования**

Системная склеродермия (ССД) входит в группу системных поражений соединительной ткани и считается достаточно редким заболеванием. Системная склеродермия включает в себя поражение кожи, сосудов, опорно-двигательного аппарата и внутренних органов (легкие, сердце, пищеварительный тракт, почки). Прогноз при ССД определяется, главным образом, характером течения заболевания. Пол, раса, возраст начала болезни, степень и выраженность поражения внутренних органов, клиническая форма заболевания (лимитированная, диффузная) также имеют значение при прогнозе заболевания. Тяжелая органная патология ассоциируется с плохим прогнозом. Интерстициальное поражение легких (ИПЛ) относится к одному из основных проявлений системной склеродермии (ССД), распространённость которого варьирует от 25 до 90% в зависимости от этнической принадлежности пациентов. Так как ИПЛ наряду с легочной гипертензией является одной из наиболее частых причин летальности больных ССД, то это определяет необходимость изучения предикторов развития данной патологии, а также использования инструментальных методов для ее выявления, оценки выраженности и прогноза ИПЛ, преимущественно на ранних этапах развития, что важно для проведения своевременной терапии.

Поражение легких при ССД может протекать бессимптомно, стерто, сопровождаться одышкой и/или кашлем и крепитацией, чаще в нижних отделах легких у больных с наличием легочного фиброза.

Ведущее место в диагностике ИПЛ занимают инструментальные методы обследования (рентгенологическое исследование, компьютерная томография высокого разрешения (КТВР), функциональные лёгочные тесты (ФЛТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) лёгких). Так, отклонение от нормы по данным рентгенологического обследования грудной клетки выявляется у 33%-40%, с наибольшей частотой легочные нарушения выявляется при проведении КТВР органов грудной клетки – 60-90%.

Динамические изменения в лёгких при ССД мало изучены. Объем поражения паренхимы легких имеет прогностическое значение, в связи с этим очевидна важность объективного определения распространенности и выраженности фиброзных изменений в легких с помощью дополнительных методов, таких как полуколичественные рентгенологические шкалы. Одним из перспективных методов обнаружения ИПЛ при ССД является УЗИ легких. В ранее проведенных исследованиях была показана возможность применения УЗИ для выявления ИПЛ. Однако исследования по применению УЗИ легких в ревматологии малочисленны и выполнены на небольшом количестве больных, поэтому не определено его место для диагностики ИПЛ при ССД.

Все вышеперечисленное объясняет актуальность работы автора, целью которой явилась клиничко-инструментальная характеристика интерстициального поражения легких.

#### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций в диссертации**

Цель и задачи исследования сформулированы корректно. В настоящее исследование включено 102 больных, что достаточно для получения корректных результатов. Диагноз устанавливался на основании отечественных [Гусева, 1987] и

зарубежных классификационных критериев. Диагностика ИПЛ проводилась на основании результатов КТВР органов грудной клетки. В комплекс обследования входили современные методы лабораторной и инструментальной диагностики, включая КТВР и УЗИ легких, исследование функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких. Все вышеперечисленное позволило автору выделить 3 варианта течения ИПЛ у больных с ССД, дать не только подробную клинико-лабораторную, но инструментальную характеристику для каждого варианта течения. Для изучения возможности УЗИ легких при ИПЛ, для оценки специфичности и воспроизводимости метода автором была набрана контрольная группа из 30 человек без системных заболеваний соединительной ткани и ИПЛ. Для оценки ИПЛ с помощью полуколичественных шкал фиброзных изменений были отобраны три шкалы, предложенные J.H. Warrick и соавт., E.A. Kazerooni и соавт., A.U. Wells и соавт. В настоящем исследовании была изучена способность этих шкал отражать динамические изменения в легких. Для статистической обработки полученных в работе данных использовался современный пакет статистических программ Statistica 10.0.

#### **Полнота изложения основных результатов диссертационной работы в научной печати**

Основные результаты работы в достаточной степени отражены в печатных работах. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ (в том числе 5 оригинальных статей) в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, а также 9 тезисов в материалах российских и международных конгрессов.

#### **Общая характеристика работы**

Диссертация имеет традиционную структуру и изложена на 182 страницах. Представленная работа состоит из введения, в котором обоснована актуальность и научная новизна, сформулированы цели и задачи исследования и положения, выносимые на защиту, обзора литературы, глав с изложением используемых

материалов и методов, собственных результатов исследования, их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, содержащего 217 зарубежных источников и 17 отечественных, шести приложений. Диссертация иллюстрирована 35 рисунками и 56 таблицами.

Цель и задачи исследования четко сформулированы, задачи соответствуют поставленной цели.

В первой главе содержится достаточно полный обзор литературы, который основан на анализе 234 литературных источников как отечественных, так и зарубежных исследователей. Автором представлен детальный анализ проблемы на настоящее время. Рассмотрено многообразие клинической картины ССД, клинические и лабораторные параметры тяжести и активности заболевания, патофизиология склеродермического фиброза, роль аутоантител в течении и прогрессировании болезни, их ассоциация с тяжестью легочного фиброза, течения ИПЛ у пациентов ССД, предикторы плохого прогноза ССД. Подробно описаны инструментальные методы оценки ИПЛ, такие как компьютерная томография, рентгенография, функциональные легочные тесты, ультразвуковая диагностика легких. Дано детальное описание КТ-шкал для оценки ИПЛ. Автор обосновывает необходимость использования разных КТ-шкал с отдельной оценкой легочного фиброза, матового стекла, сотового легкого. Автором освещены исторические аспекты применения УЗИ легких, ультразвуковая семиотика различных заболеваний, подробно описаны механизмы возникновения ультразвуковых феноменов. Обзор литературы отличается полнотой и аналитическим характером.

Вторая глава «материалы и методы», посвящена описанию критериев включения и принципов отбора пациентов в исследование. Дана детальная характеристика больных, включенных в исследование, подробное описание методов лабораторных и инструментальных обследований. Для оценки активности и тяжести патологических изменений использовались как клиничко-лабораторные показатели, так и принятые во всем мире индекс активности, разработанный Европейской группой по изучению системного склероза, и шкала оценки

выраженности (тяжести) по Т.А. Medsger и соавт. Лабораторные методы обследования включали клиническое, биохимическое и иммунологическое обследование. Всем больным, включенным в изучение пятилетней динамики ИПЛ, проводилась рентгенография легких и функциональные легочные тесты; 77 больным проводилась КТ легких в 3х точках. Для характеристики ИПЛ использовались количественные и полуколичественные шкалы оценки изменений, выявляемых на КТВР, такие как шкала оценки изменений по данным КТВР N. Goh, шкала по J.H. Warrick, шкала по E.A. Kazerooni, шкала по A.U. Wells. Для оценки УЗИ легких была сформирована группа из 60 больных с ССД и группа контроля (n=30) без какого-либо системного заболевания и ИПЛ. Исследование основано на выявлении феномена «ультразвуковых комет» с последующим анализом полученных данных с помощью протоколов полуколичественной оценки, модифицированных автором.

Статистический анализ полученных результатов производился с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0.

В третьей главе «результаты собственных исследований» в полной мере решены поставленные задачи. В работе представлены полученные автором результаты длительного динамического наблюдения когорты больных ССД и ИПЛ. Глава включает в себя клинико-инструментальную характеристику ССД и ее динамику за 5 лет, инструментальную характеристику ИПЛ по данным компьютерной томографии и функциональных легочных тестов, сопоставление иммунологических показателей и данных инструментальных методов исследования, сравнительную характеристику современных шкал оценки поражения легких по данным компьютерной томографии, анализ терапии, характеристику и анализ возможностей ультразвукового метода исследования легких.

В работе описывается спектр клинико-лабораторных особенностей пациентов с разным течением ИПЛ. Динамика ИПЛ устанавливалась по данным КТВР органов грудной клетки. Больные были разделены на 3 группы: с

положительной динамикой ИПЛ (n=16), без динамики (n=39) и отрицательной динамикой ИПЛ (n=22). Проведен сравнительный анализ клинической картины ССД у пациентов с разной динамикой ИПЛ, клиничко-инструментальная характеристика поражения сердца, изменений со стороны желудочно-кишечного тракта. Количество пациентов с жалобами на одышку за пятилетний период наблюдения увеличилось с 73% до 86%, а тяжесть одышки по NYHA выросла во 2-й и 3-й группах. У больных с отрицательной динамикой ИПЛ клиническая картина была более тяжелой, чаще встречались жалобы на перебои в работе сердца и кардиалгии, были зафиксированы самые высокие значения систолического давления на легочной артерии. Одна треть пациентов 2-й и 3-й групп имела расширение пищевода по данным КТВР.

В работе проводилось сравнение основных рентгенологических проявлений в группах с разной динамикой ИПЛ. За пятилетний период наблюдения поражения плевры, «матовое стекло» и ретикулярные изменения были достоверно ниже в 1-й группе, чем во 2-й и 3-й группах ( $p < 0,05$ ), в то время как признаки «сотового легкого» были достоверно выше в 3-й группе, чем в 1-й и 2-й группах ( $p < 0,05$ ). Только в группе с отрицательной динамикой отмечалось существенное нарастание частоты проявлений всех рентгенологических признаков ИПЛ, что наглядно демонстрирует его прогрессирование. Автором была оценена динамика отдельных показателей функциональных легочных тестов, таких как форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 сек. выдоха (ОФВ1) и диффузионная способность легких (ДСЛ) у больных с разным течением ИПЛ. Динамика ИПЛ по данным КТ сопровождалась однонаправленными изменениями ФЖЕЛ и ОФВ1, на фоне достоверного снижения ДСЛ за пятилетний период наблюдения.

В работе проводилась оценка таких маркеров воспаления, как вчСРБ и СОЭ. Значения вчСРБ лучше коррелировали с показателями функциональных легочных тестов, индексом активности и суммарным индексом тяжести.

Особую ценность представляет определение факторов плохого прогноза ССД. По данным зарубежных авторов одним из факторов плохого прогноза является дигитальная ишемия (ДИ). Количество больных с дигитальной ишемией за пятилетний период наблюдения увеличилось в 2-й и 3-й группах. В работе была проанализирована связь ДИ с показателями функциональных легочных тестов, таких как ФЖЕЛ и ДСЛ. Отсутствие дигитальной ишемии ассоциировалось с достоверным нарастанием значения ФЖЕЛ у всех обследованных пациентов с 85,5±19% до 96±23% (p=0,0004), в 1-й и 2-й группах с 92±20,5% до 106±19% (p=0,002) и с 87±18% до 94±23,5% (p=0,03), соответственно. Самое выраженное снижение значений ФЖЕЛ были зафиксированы в 3-й группе у пациентов с ДИ с 83±12,5% до 74±13%, также как и самые низкие значения ДСЛ были у пациентов с ДИ и отрицательной динамикой ИПЛ. Таким образом, эти результаты свидетельствуют о том, что ДИ может быть косвенным признаком прогрессирования ИПЛ.

В работе проведен подробный статистический анализ полученной информации, был использован дискриминантный анализ и сформирована формула и интервалы прогноза заболевания.

Важный раздел работы посвящен инструментальной оценке ИПЛ с помощью полуколичественных рентгенологических шкал (шкалы Wells, Kazerooni и Warrick) и ультразвукового исследования легких. Для оценки распространенности поражения легких по данным УЗИ использовался модифицированный протокол исследования ультразвукового феномена «кометы», данные сопоставлялись с результатами КТВР. Ультразвуковой метод имел хорошую межоператорскую воспроизводимость, высокую чувствительность и специфичность, что дает возможность рекомендовать данный метод для использования его в практике.

В главе «Обсуждение» автор рассматривает ряд вопросов, вытекающих из результатов, и сопоставляет данные собственных исследований с литературными данными.

Заключение диссертации представлено 7 выводами, которые полностью соответствуют поставленной цели и задачам и логично вытекают из полученных в работе результатов.

**Достоверность и научная новизна положений, выводов и рекомендаций, внедрение в практику**

Диссертация Овсянниковой О.Б. отличается актуальностью поставленных задач, тщательным и методически правильным анализом достаточного объема клинического материала и статистической обработкой данных с использованием современных методов статистики, а также достоверностью и обоснованностью выводов. Данная работа является одной из первых в России, основанной на длительном, пятилетнем исследовании пациентов с интерстициальным поражением легких при ССД с использованием новых подходов и современных методов исследования. В результате работы выделены варианты течения ИПЛ, дана их подробная клиничко-инструментальная характеристика, сформирован алгоритм ведения пациентов, оценен УЗ-метод для выявления ИПЛ, сформирована формула прогноза ИПЛ. Все вышеописанное подтверждает не только новизну данной работы, но и её практическую значимость.

**Принципиальных замечаний по работе не имею.** Однако в диссертационной работе имеются стилистические и терминологические неточности, дано недостаточно полное описание статистических методов, используемых в исследовании.

**Заключение**

Диссертация Овсянниковой О.Б. «Клиничко-инструментальная характеристика интерстициального поражения легких при системной склеродермии», выполненная под руководством д.м.н. профессора Ананьевой Лидии Петровны, является законченным научным исследованием. Актуальность исследования, методический подход, новизна и практическая значимость данной



работы полностью соответствуют требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 года, а автор, Овсянникова О.Б. достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.22 – «ревматология».

Ведущий научный сотрудник  
лаборатории функциональных и ультразвуковых  
методов исследования  
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,  
доктор медицинских наук



Г.В.Неклюдова

Подпись руки Г.В.Неклюдовой заверяю.

Ученый секретарь  
ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России,  
кандидат медицинских наук



С.А.Красовский